

Bölüm 5

ÇOCUKLARDA AKUT BÖBREK HASARINA PATO FİZYOLOJİK YAKLAŞIM

Hülya Gözde ÖNAL¹
Hülya NALÇACIOĞLU²

GİRİŞ

Akut Böbrek Hasarı (ABH) böbrek fonksiyonlarında saatler- günler içinde olan bozulma ile karakterize olup klinik sonuçlarında, nitrojen yıkım ürünlerinin birikimi, serum kreatininde artış, sıvı ve elektrolit dengesizliğini kapsamaktadır¹. Etiyolojide, yetersiz böbrek perfüzyonu, arteriyel veya venöz obstrüksiyon, böbrek hücre hasarı (örneğin, akut tübüler nekroz, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, nefrotoksik ilaçlara maruz kalma gibi) veya idrar akışının akut obstrüksiyonundan kaynaklanabilmektedir¹⁻⁵.

Akut böbrek hasarı prevalansı, gelişmiş ülkelerde %1'in altında, gelişmemiş ülkelerde %66'ya kadar geniş bir aralıkta değişmektedir⁶. Tanı araçlarının çeşitliliği, temel sağlık hizmetlerine eşit olmayan erişim ve endemik hastalıkların varlığı, prevalanstaki belirgin farklılıklara neden olmaktadır^{6,7}. ABH daha uzun hastanede kalış süresi ile de ilişkili olup, daha yüksek mortalite oranları için bağımsız bir risk faktörüdür⁵⁻⁹. Bir çalışmada pediatrik hastalarda bir ABH epizodu yaşandıktan sonra 1-3 yıl içinde Kronik böbrek hasarı (KBH) prevalansının %10.3 olduğunu bildirmişlerdir¹⁰. Çocukluk yaş grubunda ABH'nın erken değerlendirilmesi ve önlenmesi, ölüm oranlarında azalma ve uzun dönem etkileri olduğu için özellikle önemlidir.

PATOFİZYOLOJİYE GENEL BİR BAKIŞ

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), filtrasyon bariyeri yüzey alanı, suyun geçirgenliği, Bowman kapsülündeki hidrostatik ve onkotik basınçlar, glomerüler lümen ve bu faktörler arasındaki denge gibi birçok faktöre bağlı olduğu bilinmektedir^{11,12}.

¹ Uzm Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nefroloji BD, drhulyagozde@hotmail.com

² Doç Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nefroloji BD, hulyanalcacoglu@hotmail.com

Çalışmalar, böbrek gelişiminin ancak doğumdan sonra tamamlandığını, glomerüller ve tübüler fonksiyonun yaşamın ikinci veya üçüncü yılına kadar gelişmeye devam ettiğini göstermiştir. Gerçekten de, böbrek olgunlaşmasının bir parametresi olarak GFH, zamanında doğan yenidoğanlardan daha düşük GFH olan prematür bebeklerde gebelik yaşı ile ilişkili görünmektedir^{11,13-15}. Herhangi bir intrauterin büyüme geriliği, antenatal dönemde glukokortikoid uygulaması veya prematüritenin kendisi böbrek büyümesini etkileyebilir ve nefron sayısını azaltabilir. Düşük nefron sayısı, ani hemodinamik değişikliklerden daha hızlı etkilenir ve ABH başlangıcını kolaylaştırır⁴.

Term yenidoğanların GFH'ı doğumda yaklaşık 15-25 mL/dakika/ 1.73m² dir. Hayatın ikinci ve üçüncü yılında 110-120 ml/dak /1.73 m² civarında bir GFH'na sahip olurlar ve yetişkinlere yakın değerlere ulaşırlar. Yenidoğanlar ABH ve ilaç nefrotoksitesine daha yatkındır¹²⁻¹⁶. Filtrasyon kapasiteside doğumdan sonraki ilk günlerde önemli bir artış olur, ardından yaşamın ilk ila ikinci yılına kadar kademeli bir artış olmaktadır^{11,13-15}. Plazma akışının doğum sonrası artışı da GFH'nın yükselmesine önemli bir katkıda bulunur. Doğrudan böbreklere giden kalp debisindeki artış yüzdesi, fetal hayatta %3'ten böbrek gelişiminden sonra %20'ye yükselir, bu da böbrek perfüzyon basıncında, sistemik arteriolar dirençte ve lokal vasküler dirençte sürekli değişikliklere yol açar. Tüm bu değişiklikler, çoğunlukla prostaglandinler ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) tarafından yönlendirilen nörohumoral düzenlemeden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, bu molekülleri modüle eden ilaçlar, özellikle yenidoğanlarda sıklıkla iyi bir yanıtı sahiptir¹⁴⁻¹⁶.

Tübüler fonksiyon gelişimi de doğumdan sonra gerçekleşir. Böbrek tübülleri organizmanın hidroelektrolitik ve asit-baz dengesine katılır ve olgunlaşmamış olması, azalmış eritropoietin üretimine ek olarak idrarda yüksek glukoz, elektrolit, amino asit ve düşük moleküler ağırlıklı protein kaybıyla ilişkilidir¹⁷. Henle'nin daha kısa döngüleri ve kortikomedüller solüt gradyanı oluşturma kapasitesinin düşük olması nedeniyle yenidoğanlarda idrarı konsantre etme yeteneği de yetersizdir, yaşamın ikinci yılında 1.200 mosmol/kg'lık maksimum ozmolalite değerlerine ulaşır^{18,19}. Yaşamın ikinci veya üçüncü yılından ergenliğin başlangıcına kadar, böbrek fonksiyonu, yetişkin aralıklarına benzer değerlerle neredeyse sabit kalır. Pediyatrik hastalarda ABH etiyolojilerinin patofizyolojik yollarını doğru bir şekilde anlamak için bu özellikler akılda tutulmalıdır.

Akut böbrek hasarı, hem doğrudan böbrek hasarını hem de akut fonksiyonel bozukluğu kapsayan çok faktörlü ve tam olarak anlaşılmamış bir durumdur²⁰. ABH için olası etiyolojiler ülkeler ve yaş grupları arasında farklılık gös-

termektedir²⁰. Hasarın tipi ve yoğunluğunun veya anatomik etkilenen kısmın ve böbreğin daha sonraki yanıt süresinin farklı etiyolojilere göre değişip değişmediği henüz bilinmemektedir^{20,21}. Patofizyolojik mekanizmalar muhtemelen böbrek iskemisi tarafından tetiklenen ortak bir homeostatik yolu takip eder^{1,9,22} ve bu yol tübüler hasar, vasküler hasar ve bunun sonucunda inflamatuvar yanıtla etkileşime girer²⁰⁻²³.

Tübüler hücrelerde ABH'nın genel patofizyolojisine bakılınca tübüler hücrede hasarı: **başlangıç, ekstansiyon, idame ve kurtarma** olarak 4 aşamada değerlendirilebilir^{1,2}. ABH'nın farklı mekanizmaları iskemiye neden olmaktadır. Bu olay GFH'nın azalmasına ve bunun sonucunda renal tübüler hücrelerde geri dönüşümsüz hasarlara, apoptoz ve nekroza neden olmaktadır. Hipoksi aynı zamanda inflamatuvar yanıtı da uyarır, bu ekstansiyon döneminde klinik olarak daha yavaş GFH'nın azalması görülmektedir. GFH stabil olduğunda ve tübüler hücrelerde ve kapillerlerde onarımın başladığı evre başlamaktadır. Bir süre sonra, GFH'nın artmaya başladığı ve böbrek fonksiyonunun kademeli olarak onarıldığı son evreyi içeren tübüler ve kapiller yapılar iyileşmektedir^{1,2}. İskemik olay, GFH'de hızlı ve yoğun azalma ile karakterize olan başlangıç fazını alevlendirmektedir²⁴. Adenozin trifosfat (ATP) tükendiğinde, hücre iskeletinin aktin filamentlerinin bozulması, böbrek proksimal tübül hücrelerinde ABH'nı başlatır, tübüler fonksiyonu ve hücre etkileşimi bozularak apoptoz veya nekroz başlar². Bu da hücresel atıkların lümeninde tıkanması, intratübüler basıncın artması ve filtrasyonun azalması ile sonuçlanır. İnflamatuvar yanıtın uyarılması ile hasar daha da şiddetlenerek ek hasara neden olur.²⁰⁻²⁵ Akut tübüler nekrozda ki majör histolojik değişiklikler, proksimal tübül fırça sınırının silinmesi ve kaybı, tübül hücrelerinin yamalı kaybı, proksimal tübül dilatasyonunun fokal alanları, distal tübül hücre castleri ve böbrek fonksiyonunun geri kazanılması aşamasında ortaya çıkan hücresel rejenerasyon alanlarıdır.^{26,27}

Başlangıcı takiben, **ekstansiyon fazı** kalıcı hipoksi, inflamatuvar yanıt ve bir miktar hücre reperfüzyonu ile devam eder^{2,22}. Bu dönem, GFH daha yavaş düşer ve kortikomedüller bileşkede mikrovasküler/endotelial hücre hasarı oluşur^{2,22}.

Bu bölgede, bozulmuş glomerüler filtrasyon basıncı vasküler düz kas tonusunun ve endotel hücre geçirgenliğinin değişmesine, vasküler otoregülasyonun kaybolmasına neden olabilir²⁶. Anjiyotensin II, prostaglandin H2, tromboksan A2, lökotrienler C4 ve D4 ve endotelin-1 gibi vazokonstriktörlere karşı artmış bir vasküler yanıt ile birlikte nitrik oksit, bradikinin ve asetilkolin gibi vazodilatörlerin bozulmuş üretimi ve yanıtı vardır^{27,28}. Her iki değişiklik de interstisyel ödem ve kan akışının azalmasıyla kötüleşmektedir²⁷.

Aynı zamanda, başlangıç fazında uyarılan inflamatuvar yanıt da devam eder. Toll benzeri reseptörler, sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını uyarır^{29,30}. Sitokinler, lökosit integrinlerinin, hücreler arası adezyon molekülü-1'in ve vasküler hücre adezyon molekülünün ekspresyonunu arttırarak, böbrek dokusundaki endotel hücrelerine lökosit adezyonunu sağlar³¹. Aktive edildiğinde, lökositler proksimal tübüler epitel hücrelerinde ve hücre-matriks yapışmasında ciddi değişiklikleri belirleyen ve lümen hücre salınımına yol açan proinflamatuvar sitokinler üretir³². Kompleman sistemi ayrıca lökosit-endotelyal etkileşimini arttırır ve daha fazla hasara aracılık eder³³. Bu değişiklikler GFH'nı daha da azaltır^{22,34}. Bundan sonraki süreç olan **idame aşamasında** GFH düşük seviyede stabilize olur². Tübül hücreleri, nefronun işlevsel bütünlüğünü yeniden sağlamak için farklılaşmaya ve onarıma geçer. Bu aşamada böbrek fonksiyonu düzelmeye başlar ve son evre olan iyileşmeyi mümkün kılar³⁵.

Kurtarma aşaması, kan akışının ve hücrel homeostazın normalleşmesiyle başlatılır. İyileşme hücreleri farklılaşma, epitel polaritesini geri kazanma ve işlevlerini normalleştirme sürecinden geçer³⁵. İyileşme, ABH'nın yaygınlığı, nedeni ve süresi ile doğrudan bağlantılı olup, erken tanı ve tedavinin önemini doğrulamaktadır². Şiddetli vakalarda, muhtemelen T-regülatör hücreler tarafından anjiyogenezin inhibisyonu nedeniyle kronik hipoksi oluşur³⁶. Bu nedenle, ABH tam bir onarıma uğramaz ve tübülointerstisyel inflamasyon, fibroblast proliferasyonu ve hücre dışı matriksin aşırı birikimi ile kronik böbrek hasarına yol açar^{37,38}.

Son olarak, devam eden büyüme gelişme dönemi, daha fazla böbrek rezervi ve böbreğin rejeneratif potansiyelinin yüksek olması pediatrik hastalarda ABH ile ilgili önemli belirleyici faktörlerdir. Ek olarak, çocuk hastaların altta yatan ve benzersiz komorbiditeler de dikkate alınmalıdır^{35,39}. Bununla birlikte, hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda ABH etiyolojileri, ilk değişikliğin anatomik yerine ve ana mekanizmaya göre geleneksel olarak üç gruba ayrılır: prerenal, renal ve postrenal¹. Yakın dönemde, prerenal nedenlerin ABH'nın fonksiyonel değişikliği olarak adlandırıldığı, renal nedenlerin ise böbrek hasarı olarak adlandırıldığı yeni bir sınıflandırma önerildi⁴⁰. Tablo 1'de Pediatrik hastalarda ABH'nın sınıflandırmasını, patofizyolojisini ve yaygın etiyolojilerini özetlemektedir.

Tablo 1: Pediatrik hastalarda akut böbrek hasarı sınıflandırması, patofizyolojisi ve yaygın görülen nedenler

Sınıflandırma	Etyoloji
Fonksiyonel hasar	Hipovolemi: kusma, kanama, ishal, az sıvı alımı, yanık
	Kardiyorenal sendrom tip 1
	Cerrahi (kardiyak ve non-kardiyak)
	Sepsis
Böbrek hasarı	eNOX fonksiyon kaybı veya vasküler lezyon (hipertansiyon, tromboz veya böbrek trombozu)
	Akut tübüler hasar (ilaçlar, diğer toksinler veya hipoksik durumların neden olduğu)
	Ürik asit nefropatisi, tümör lizis sendromu, diğer exojen ve endojen toksinler
	Interstisyel nefrit (ilaçlar, enfeksiyon, ve diğer hastalıkların neden olduğu) ve glomerülonefritler
	Böbrek hipoplazisi/displazi
Postrenal hasar	Soliter böbrekte tıkanıklık, bilateral üreterde tıkanıklık ve üretrada tıkanıklık

TANI

Akut böbrek hasarı tanısı klinik bulguların ve böbrek fonksiyonunun laboratuvar parametrelerinin bireyselleştirilmiş yorumuna dayanmaktadır³. Klinik belirtiler, idrar çıkışının azalmasıyla ilişkili olabilen, atık azotlu bileşiklerin, özellikle üre ve kreatinin, önemli ölçüde artan serum seviyeleri ile böbrek parankim hasarının hızlandırılmış belirtilerini içermektedir³. Bununla birlikte, serum kreatinindeki küçük artışlar daha yüksek mortalite ile ilişkilidir, bu muhtemelen ABH'nin erken evrelerinde bu parametrenin sınırlı ve düşük duyarlılığına işaret eder³.

Daha önce de belirtildiği gibi ABH, hızlı ilerlemesi ve önemli morbidite ve mortalitesi nedeniyle acil müdahale gerektiren bir durumdur. Bu nedenle, ABH'nı mümkün olduğunca erken saptamayı amaçlayan birkaç tanı aracı önerilmiştir⁵.

Pediatrik popülasyonda ABH'nı tanımlamak ve sınıflandırmak için en sık kullanılan kriterler pRIFLE, AKIN ve KDIGO'dur. Bu sınıflandırma puanları, bazı özgüllüklere sahip olmakla birlikte laboratuvar parametrelerini paylaşır⁴¹⁻⁴⁴. Bunların tümü, yetişkinlerde, ancak önemli kısıtlamalarla birlikte morbidite ve mortaliteyi öngörme kapasitesine sahip oldukları için bilimsel literatürde doğrulanmış ve konsolide edilmiştir.^{43,44} ABH teşhisi ve sınıflandırması için farklı kriterler

arasındaki bir karşılaştırma tablo 2'de özetlenmiştir. Güçlü kanıtlar, kan kreatini dahil olmak üzere böbrek fonksiyonu biyobelirteçlerinin etkili bir varyasyonunun, ancak böbrek dokusunun önemli hasarından sonra gözlemlendiğini göstermektedir³. Çocuklar düşük kan kreatin seviyeleri gösterdiğinden, pediatrik popülasyonda kreatinin sınırlamaları daha da belirgindir. Bu parametre önemli ölçüde artsa bile, yine de normal aralık içinde olabilir⁹.

BÖBREK ANJİNA İNDEKSİ

ABH için çeşitli biyobelirteçlere ve kriterlere alternatif olarak, böbrek anjina indeksi kavramı, hastaları ön testte şiddetli ABH geliştirme olasılıklarına göre sınıflandırmak için geliştirildi (KDIGO'ya göre evre 2 veya 3 hastalarında). Hastalar, yoğun bakım ünitesine kabul edildikten 3 gün sonra klinik ve laboratuvar kriterlerine göre değerlendirilmelidir. Böbrek anjina indeksi tablo 1'de özetlenmiştir. Böbrek anjina indeksi, risk kriteri ve yaralanma skoru 8 veya daha büyük olduğunda, ciddi AKI geliştirme risklerinin daha yüksek olmasıyla ilişkilidir⁴⁵. Çok merkezli bir kohort çalışmasına göre, 8'in altındaki bir böbrek anjina indeksi, yüksek negatif prediktif değere (%92-99) ve 8 ve üzerindeki değerler 3. gün ABH için yüksek pozitif prediktif değere sahiptir.

SONUÇ

Akut böbrek hasarı, önemli insidansa ve artmış morbiditesi olmasına rağmen, pediatrik popülasyonla ilgili geniş epidemiyolojik çalışmalar azdır. Mevcut veriler, hastalığı açıklamak için genel bir patofizyolojik yol oluşturmuştur. Bununla birlikte, bugüne kadar klinik uygulamada çok az önemli ilerleme kaydedilmiştir. ABH'lı pediatrik hastaları uygun şekilde yönetmek için fizyopatolojik mekanizmalarının daha fazla anlaşılması gerekmektedir.

Tablo 2: Akut böbrek hasarı teşhisi ve sınıflandırması için farklı kriterlerin karşılaştırılması⁴³

Serum Kreatinin		Tahmini Kreatinin Klirensi			İdrar çıkışı	
AKIN	KDIGO	RIFLE	pRIFLE	KDIGO, AKIN ve RIFLE	pRIFLE	
Evre 1	Başlangıca göre 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dL veya 1,5 kat artış Evre 1	Başlangıca göre 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dl veya 7 gün içinde 1,5-1,9 kat artış Risk	Serum kreatinininde ≥ 1.5 kat artış veya GFH'da ≥ 25 % azalma Risk	6 saatte <0.5 ml/kg/saat	8 saatte <0.5 ml/kg/saat	
Evre 2	Başlangıca göre ≥ 2 kat artış Evre 2	Başlangıca göre 7 gün içinde 2.0-2.9 kat artış Hasar	Serum kreatinininde ≥ 2 kat artış veya GFH'da ≥ 50 % azalma Hasar	12 saatte <0.5 ml/kg/saat	16 saatte <0.5 ml/kg/saat	
Evre 3	Başlangıca göre ≥ 3 kat artış veya ≥ 4.0 mg/dl ye artış veya 0,5 mg/dl 'lik akut artış veya renal replasman tedavisi Evre 3	Başlangıca göre 7 gün içinde ≥ 3 kat artış veya ≥ 4.0 mg/dl'ye artış veya 0,5 mg/dl 'lik akut artış veya renal replasman tedavisi Yetmezlik	Serum kreatinininde ≥ 3 kat artış veya ≥ 4.0 mg/dl'ye artış veya GFH'da ≥ 75 % azalma Yetmezlik	24 saatte <0.3 ml/kg/saat veya 12 saat anürik	24 saatte <0.3 ml/kg/saat veya 12 saat anürik	

Tablo 3: Akut böbrek hasarı riskini sınıflandırmak için renal anjina indeksi⁴⁵

Risk katmanları	Risk kriterleri		Skor
		Yoğun bakım ünitesi kabulü	
	Solid organ veya kök hücre nakli		3
	Mekanik ventilasyon ve/veya vazoaktif destek		5
Hasar katmanları	Bazal serum kreatin düzeyine bağlı	Sıvı yüklenmesi (%)	Skor
	Azalması veya değişmemesi	<5	1
	%50 den az artışı	5 to 10	2
	%50 - %100 arası artış	11 to 15	4
	%100 den fazla artış	>15	8

KAYNAKÇA

1. Andreoli SP (2009) Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 24:253–263
2. Basile DP, Sreedharan R, Van Why SK (2016) Pathogenesis of acute kidney injury. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P et al (eds) *Pediatric nephrology*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 2101–2138
3. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (2019) Acute kidney injury. *Lancet* 394:1949–1964
4. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG et al (2015) Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics* 136:e463–e473 6. 7.
5. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Golstein SL et al (2017) epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *N Engl J Med* 376:11–20
6. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, Goldstein SL, Cerdá J, Chawla LS (2018) Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 14:607–625
7. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2012) Acute kidney injury. *Lancet* 380:756–766
8. meire N, Van Biesen W, Vanholder R (2005) Acute renal failure. *Lancet* 365:417–430
9. Sutherland SM, Kwiatkowski DM (2017) Acute kidney injury in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 24:380–387
10. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP, Matsell DG (2012) Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 59:523–530
11. Hoseini R, Otukesh H, Rahimzadeh N, Hoseini S (2012) Glomerular function in neonates. *Iran J Kidney Dis* 6:166–172
12. Kastl JT (2017) Renal function in the fetus and neonate—the creatinine enigma. *Semin Fetal Neonatal Med* 22:83–89
13. Gubhaju L, Sutherland MR, Horne RSC, Medhurst A, Kent AL, Ramsden A, Moorre L, Singh G, Hoy WE, Black J (2014) Assessment of renal functional maturation and injury in preterm neonates during the first month of life. *Am J Physiol Renal Physiol* 307:F149–F158
14. Filler G, Guerrero-Kanan R, Alvarez-Elías AC (2016) Assessment of glomerular filtration rate in the neonate: is creatinine the best tool? *Curr Opin Pediatr* 28:173–179
15. Garp P, Hidalgo G (2017) Glomerular filtration rate estimation by serum creatinine or serum cystatin C in preterm (< 31 weeks) neonates. *Indian Pediatr* 54:508–509

16. Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J (2016) Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatr Nephrol* 31:2213–2222
17. Zilleruelo G, Sultan S, Bancalari E, Steele B, Strauss J (1986) Renal bicarbonate handling in low birth weight infants during metabolic acidosis. *Biol Neonate* 49:132–139
18. Fusch C, Jochum F (2014) Water, sodium, potassium and chloride. *World Rev Nutr Diet* 110:99–120
19. Fisher DA (1963) Control of water balance in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 106:137
20. (2012) Summary of recommendation statements. *Kidney Int Suppl* 2:8–12
21. Desanti De Oliveira B, Xu K, Shen TH, Callahan M, Kiryluk K, D'Agati VD, Tatonetti NP, Barasch J, Devarajan P (2019) Molecular nephrology: types of acute tubular injury. *Nat Rev Nephrol* 15:599–612
22. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA (2012) Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol* 2:1303–1353
23. Kaballo MA, Elsayed ME, Stack AG (2017) Linking acute kidney injury to chronic kidney disease: the missing links. *J Nephrol* 30:461–475
24. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA (2002) Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 62:1539–1549
25. Bonventre JV (2010) Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol* 165:9–17
26. Molitoris BA, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 66:496.
27. Rose BD. Pathophysiology of Renal Disease, 2nd ed., McGraw-Hill, New York 1987. p.84.
28. Conger J (1997) Hemodynamic factors in acute renal failure. *Adv Ren Replace Ther* 4:25–37
29. Matthys E, Patton MK, Osgood RW et al (1983) Alterations in vascular function and morphology in acute ischemic renal failure. *Kidney Int* 23:717–724
30. Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR, Ghielli M, Verpooten GA, Eyskens EJ, De Broe ME (2000) Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 15:1562–1574
31. Kelly KJ, Williams WW Jr, Colvin RB, Bonventre JV (1994) Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the against ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:812–816
32. Kelly KJ, Williams WW Jr, Colvin RB, Meehan SM, Springer TA et al (1996) Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. *J Clin Invest* 97:1056–1063
33. Homeister JW, Lucchesi BR (1994) Complement activation and inhibition in myocardial ischemia and reperfusion injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 34:17–40
34. Poston JT, Koyner JL (2019) Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ* 364:k4891
35. Nony PA, Schnellmann RG (2003) Mechanisms of renal cell repair and regeneration after acute renal failure. *J Pharmacol Exp Ther* 304:905–912
36. Basile DP, Fredrich K, Chelladurai B, Leonard EC, Parrish AR (2008) Renal ischemia reperfusion inhibits VEGF expression and induces ADAMTS-1, a novel VEGF inhibitor. *Am J Physiol Renal Physiol* 294:F928–F936
37. Forbes JM, Hewitson TD, Becker GJ, Jones CL (2000) Ischemic acute renal failure: long-term histology of cell and matrix changes in the rat. *Kidney Int* 57:2375–2385
38. Venkatachalam MA, Grifn KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK (2010) Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 298:F1078–F1094
39. Goldstein SL (2014) Renal recovery at diferent ages. *Nephron Clin Pract* 127:21–24
40. Endre ZH, Kellum JA, Di Somma S, Doi K, Goldstein ST, Koyner JL, Macedo E, Metha RL, Murray PT (2013) Diferential diagnosis of AKI in clinical practice by functional and damage biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol* 182:30–44

41. Dyson A, Bezemer R, Legrand M, Balestra G, Singer M, Ince C (2011) Microvascular and interstitial oxygen tension in the renal cortex and medulla studied in a 4-h rat model of LPS induced endotoxemia. *Shock* 36:83–89
42. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R (2008) Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 52:1527–1539
43. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Gracia P, Golstein SL (2015) AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 554–561
44. Athwani V, Bhargava M, Chanchlani R, Mehta AJ (2017) Incidence and outcome of acute cardiorenal syndrome in hospitalized children. *Indian J Pediatr* 84:420–424
45. Basu RK, Kaddourah A, Goldstein SL; AWARE Study Investigators (2018) Assessment of a renal angina index for prediction of severe acute kidney injury in critically ill children: a multi-centre, multinational, prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2:112–120